

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup>:</b> <b>A61K 31/00, 31/565, 31/135, 31/40, 31/38</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 95/11013</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 27. April 1995 (27.04.95)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP94/03408 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 17. Oktober 1994 (17.10.94) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 43 35 876.4 17. Oktober 1993 (17.10.93) DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> CHWALISZ, Kristof [DE/DE]; Lobbersteig 7a, D-13503 Berlin (DE). Stöckemann, Klaus [DE/DE]; Holsteinische Strasse 33a, D-12161 Berlin (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, CA, CN, CZ, FL, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
<b>(54) Title:</b> COMBINATION OF PROGESTERONE ANTAGONISTS AND ANTI-OESTROGENS WITH PARTIAL AGONISTIC ACTION FOR USE IN HORMONE-REPLACEMENT THERAPY FOR PERI- AND POST-MENOPAUSAL WOMEN  <b>(54) Bezeichnung:</b> KOMBINATION VON PROGESTERONANTAGONISTEN UND ANTIÖSTROGENEN MIT PARTIALER AGONISTISCHER WIRKUNG FÜR DIE HORMONSUBSTITUTIONS-THERAPIE FÜR PERI- UND POSTMENOPAUSALE FRAUEN  <b>(57) Abstract</b> <p>The application describes the use of at least one compound with progesterone antagonistic (PA) action and at least one compound with anti-oestrogenic (AO) action, together with partial agonistic action, in the preparation of drugs for hormone-replacement therapy (HRT) for peri- and post-menopausal women. When PA and AO are used in combination, the stimulation of the endometrium which is caused by the partial agonistic action of the AO when the AO is used alone is inhibited by the PA. A drug as proposed by the invention could, for instance, contain onapriston (PA) and tamoxifen (AO).</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung mindestens einer Verbindung mit progesteronantagonistischer (PA) und mindestens einer Verbindung mit antiöstrogener (AO) bei gleichzeitiger partieller agonistischer Wirkung für die Herstellung von Arzneimitteln für die Hormonsubstitutions-Therapie (HRT) für peri- und postmenopausale Frauen. Bei der kombinierten Verwendung von PA und AO wird die bei der alleinigen Verwendung eines AO durch dessen partielle agonistische Wirkung hervorgerufene Stimulation des Endometrium durch den PA inhibiert. Beispielsweise enthält ein erfindungsgemäßes Arzneimittel Onapriston (PA) und Tamoxifen (AO).</p>		

**BEST AVAILABLE COPY**

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

**KOMBINATION VON PROGESTERONANTAGONISTEN UND  
ANTIÖSTROGENEN MIT PARTIALER AGONISTISCHER WIRKUNG FÜR DIE  
HORMONSUBSTITUTIONS-THERAPIE FÜR PERI- UND  
POSTMEMOPAUSALE FRAUEN**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung mindestens einer Verbindung mit progesteronantagonistischer (PA) sowie mindestens einer Verbindung mit antiöstrogener (AÖ) bei gleichzeitiger partialer agonistischer Wirkung für die Herstellung von Arzneimitteln für die Hormonsubstitutions-Therapie für peri- und postmenopausale Frauen.

Mit Eintritt der Menopause (Klimakterium) bei Frauen treten aufgrund der veränderten Hormonproduktion sogenannte klimakterische Beschwerden auf. Durch die verminderte Östrogenproduktion steigt gleichzeitig das Osteoporose-Risiko (Verminderung des Knochengewebes bei erhaltener Knochenstruktur durch gesteigerten Knochenabbau und/oder verminderten -anbau); ebenso wird bei postmenopausalen Frauen eine gegenüber prämenopausalen Frauen deutlich erhöhte Herzinfarktsrate sowie ein erhöhtes Auftreten anderer kardiovaskulärer Erkrankungen beobachtet, was ebenfalls auf die verminderte Östrogenproduktion zurückgeführt wird.

Die Hormonsubstitutions-Therapie (hormon replacement therapy = HRT) mit Östrogenen oder mit einer Östrogen/Gestagen-Kombination ist bisher die gängige Methode, um die mit der Menopause verbundenen Symptome zu therapieren (Ernster VL et al. (1988): Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use; Prev. Med. 17:201 - 223).

Das Östrogen übt eine protektive Wirkung auf das kardiovaskuläre System, auf die Knochen (Verminderung des Osteoporose-Risikos) und auf das Zentrale Nervensystem (Vermeidung sog. "hot-flushes") aus. Andererseits führt die chronische Anwendung von Östrogenen in der Hormonersatz-Therapie zur Erhöhung des Risikos der Ausbildung eines Endometriumskarzinoms (Ernster VL et al. (1988): Benefits and risks of menopausal estrogen and/or progestin hormone use; Prev. Med. 17:201 - 223).

Durch die gleichzeitige Verwendung eines Gestagens zur Hormonsubstitutions-Therapie wird zwar der stimulierende Effekt des Östrogens auf das Endometrium unterbunden (Gibson WE, 1986, Biochemical and histologic effects of sequential estrogen/progestin therapy on the endometrium of postmenopausal women; Am. J. Obstet. Gynecol. 154:46 - 61) andererseits können aber bei der kombinierten Therapie mit einem Östrogen und Gestagen die protektiven Effekte der östrogenen Komponente hinsichtlich der Plasmalipide zumindest abgeschwächt werden (Lobo R. (1992): The role of progestins in hormone replacement therapy; Am. J. Obstet. Gynecol. 166: 1997 - 2004).

Außerdem treten unter einer Östrogen/Gestagenbehandlung aufgrund der im Vergleich zu einem oralen Kontrazeptivum verringerten Hormondosierung unerwünschte Zwischenblutungen auf (Hillard TC et al. (1992): Continuous combined conjugated equine estrogen-progestagen therapy: Effects of medroxyprogesterone acetate and norethindrone acetate on bleeding patterns and endometrial histologic diagnosis; A. J. Obstet. Gynecol. 167: 1 - 7).

Schließlich zeigen neuere Befunde, daß manche Gestagene das Risiko der Ausbildung einer Brustkrebserkrankung erhöhen (Staffa JA et al. (1992): Progestins and breast cancer: an epidemiologic review; 57: 473 - 491); King RJB (1991): A discussion of the roles of estrogen and progestin in human mammary carcinogenesis; J. Ster. Biochem. Molec. Bio. 39: 8111 - 8118).

Zusammenfassend ergibt sich das Bild, daß die bekannten Östrogen-mono- sowie Östrogen/Gestagenkombinationstherapien keine befriedigenden Möglichkeiten zur Behandlung der mit der Menopause verbundenen Symptome darstellen.

Kürzlich ist auch die Verwendung "echter" Antiöstrogene zur Herstellung von Arzneimitteln für die Hormonersatztherapie (HRT) vorgeschlagen worden (EP-A-0 178 862). Unter "echten" Antiöstrogenen sind gemäß EP-A-0 178 862 beispielsweise Tamoxifen, Nafoxiden, MER-25 gemeint, also solche Antiöstrogene, die rezeptorvermittelt wirken und die gleichzeitig noch eine östrogene (agonistische) Partialwirkung besitzen.

Nachteilig bei einem derartigen, ein "echtes" Antiöstrogen mit partieller östrogenen Wirkung enthaltenden Arzneimittel ist, daß, bedingt durch die chronische östrogene

Stimulation des Endometriums, wie bei der Anwendung von Östrogenen, ein erhöhtes Risiko der Entstehung eines Endometriumskarzinoms besteht (Fornander T et al. (1989): Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers; Lancet 21: 117 - 119).

Andererseits zeigen sich durch die östrogene Partialwirkung von Tamoxifen positive Effekte auf die Knochen; Tamoxifen scheint bei Frauen den Abbau der Knochenmasse teilweise zu verhindern (Love RR et al. (1992): Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer; N. Engl. J. Med. 26:852 - 856).

Außerdem haben Untersuchungen mit Tamoxifen gezeigt, daß dessen antiöstrogene Komponente für die Wachstumshemmung beim Einsatz in der Therapie des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen verantwortlich ist (Buckley MMT et al. (1989): Tamoxifen: A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use; Drugs 37: 451 - 490).

Demnach ist die erforderliche chronische Anwendung eines Antiöstrogens mit agonistischer Partialwirkung in der Hormonsubstitutions-Therapie als bedenklich anzusehen, da eine Stimulation des Endometriums die Entstehung eines Endometriumkarzinoms begünstigen kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, ein Arzneimittel für die Hormonsubstitutions-Therapie (HRT) bereitzustellen, welches die unerwünschten Wirkungen bei einer chronischen Monotherapie mit Antiöstrogenen mit partialer agonistischer Wirkung (Stimulation des Endometriums) verhindert, gleichzeitig aber die protektive Wirkung auf die Knochen und das kardiovaskuläre System (aufgrund der agonistischen Wirkung) sowie die Mamma (antagonistische Wirkung) unbeeinflusst läßt, bzw. welches die protektiven Effekte sogar verstärkt.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, und zwar durch die Verwendung mindestens einer Verbindung mit progesteronantagonistischer (PA) sowie mindestens einer Verbindung mit antiöstrogenen (AÖ) bei gleichzeitiger partialer agonistischer Wirkung zur Herstellung eines derartigen Arzneimittels.

Es wurde gefunden, daß bei dem erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittel, die Komponente mit progesteronantagonistischer (PA) Wirkung die durch die partielle östrogene Wirkung des Antiöstrogens verursachten Veränderungen (Stimulation des Myo- und Endometriums) lediglich im Uterus inhibieren, überraschenderweise jedoch die anderen, in der Hormonersatz-Therapie überaus erwünschten Effekte (beispielsweise am Knochen und auf das kardiovaskuläre System) erhalten bleiben.

Die aufgefundenene, vorteilhafte Wirkung des erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittels kommt vermutlich dadurch zustande, daß die partielle östrogene Wirkung des Antiöstrogens (Jordan VC et al. (1979): Effects of oestradiol benzoate, tamoxifen and monohydroxytamoxifen on immature rat uterine progesterone receptor synthesis and endometrial cell division; J. Steroid. Biochem. 11: 285 - 291) durch den antiproliferativen Effekt des kompetitiven Progesteronantagonisten (PA) inhibiert wird (Wolf JP et al. (1989): Noncompetitive antiestrogenic effect of RU 486 in blocking the estrogen-stimulated luteinizing hormone surge and the proliferative action of estradiol on endometrium in castrate monkeys; Fertil. Steril. 52: 1055 - 1060; Chwalisz K et al. (1992): Evaluation of the antiproliferative actions of the progesterone antagonists mifepristone (RU 486) and onapristone (ZK 98 299) on primate endometrium; Society of Gynecologic Investigation, 39th Annual Meeting, San Antonio, Texas, Abstract). Der Progesteronantagonist übt selektiv eine Schutzfunktion auf das Endometrium aus.

Es konnte gezeigt werden, daß bei ovariectomierten Ratten (als Tiermodell für die postmenopausale Frau) die durch Östradiol stimulierte Proliferation des Myometriums bzw. Endometriums durch kompetitive Progesteronantagonisten inhibiert wird. Allerdings sind hier vor allem die stromalen bzw. myometrialen Bereiche betroffen, weniger das luminare Epithel. Bei der Kombination eines Antiöstrogens mit partieller östrogener Wirkung (z.B. Tamoxifen) mit einem kompetitiven Progesteronantagonisten (PA) (Onapriston) wurde nun gefunden, daß sowohl die myometrialen, als auch die stromalen und epithelialen Bereiche im Uterus inhibiert werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittel sind somit für einen präventiven als auch für einen kurativen Einsatz in der Hormonsubstitutions-Therapie (HRT) geeignet, da durch die östrogene Partialwirkung des Antiöstrogens ein Abbau von Knochenmasse verhindert

wird, gleichzeitig die östrogene Komponente protektiv auf das kardiovaskuläre System wirkt und die unerwünschten stimulierenden Effekte auf das Endometrium durch die antiproliferative Wirkung des kompetitiven Progesteronantagonisten, im Sinne einer Schutzfunktion, verhindert wird.

Diese Arzneimittel sind somit für eine Langzeitanwendung in der HRT geeignet und können kontinuierlich oder intermittierend gegeben angewendet werden.

Daß progesteronantagonistisch wirksame Verbindungen in Kombination mit antiöstrogen wirksamen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Geburtseinleitung, zum Schwangerschaftsabbruch sowie zur Behandlung gynäkologischer Störungen (Dysmenorrhoe und Endometriose) verwendet werden können, ist bereits aus der EP-A-0 310 541 bekannt.

Das Gewichtsverhältnis beider Komponenten in dem neuen Arzneimittel kann dabei in weiten Grenzen variiert werden. So können sowohl gleiche Mengen PA und AÖ als auch ein Überschuß einer der beiden Komponenten eingesetzt werden. PA und AÖ werden gemeinsam getrennt, gleichzeitig und/oder zeitlich abgestuft (sequential), in einem Gewichtsverhältnis von im wesentlichen 50:1 bis 1:50, vorzugsweise 25:1 bis 1:25, und insbesondere 10:1 bis 1:10 verwendet. Die gleichzeitige Gabe ist bevorzugt. Im Falle der sequentiellen Gabe kann die als zweite gegebene Verbindung zu jeder Zeit nach Gabe der zuerst applizierten Verbindung gegeben werden, solange sie noch in der Patientin gleichzeitig mit einer wirksamen Menge der zuerst applizierten Verbindung bioverfügbar wird. Beispielsweise kann das AÖ ab dem 2. Tag nach der Applikation von PA gegeben werden, wobei ab dem 3. Tag dann sowohl PA als auch AÖ appliziert werden können.

Vorzugsweise können PA und AÖ kombiniert in einer Dosiseinheit appliziert werden.

Im allgemeinen ist eine einmalige tägliche Applikation der beiden Komponenten ausreichend.

Die Dauer der Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Arzneimittel ist zeitlich nicht begrenzt; eine chronische Behandlung kann auch intermittierend durchgeführt werden, d.h. an einen längeren Zeitraum, in dem die Komponenten appliziert werden, schließt sich jeweils eine kürzere Einnahmepause an; beispielsweise wird 3 bis 6 Monate lang behandelt, woran sich eine ungefähr 2 monatige Einnahmepause anschließt.

Als kompetitive Progesteronantagonisten kommen alle Verbindungen in Frage, die die Wirkung des Progesterons am Gestagenrezeptor (Progesteronrezeptor) kompetitiv blockieren und dabei keine eigene gestagene Aktivität zeigen; diese Blockade kann durch die verabreichte Substanz selbst oder durch deren Metaboliten bewirkt werden. Beispielsweise kommen folgende Steroide in Frage:

11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU-38486),

11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-18-methyl-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on und

11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-D-homo-4,9(10),16-estratrien-3-on (alle EP-A-0 057 115),

ferner

11 $\beta$ -p-Methoxyphenyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -ethinyl-4,9(10)-estradien-3-on (Steroids 37 (1981), 361-382),

11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(prop-1-ynyl)-4,9(10)-estradien-3-on (EP-A 0 190 759), sowie

die in der EP-A 0 277 676 beschriebenen 11 $\beta$ -Aryl-14 $\beta$ -estradiene und -triene, die 19,11 $\beta$ -überbrückten Steroide, die Gegenstand der EP-A-0 283 428 sind, die aus der EP-A-0 289 073 hervorgehenden 11 $\beta$ -Aryl-6-alkyl (bzw. 6-Alkenyl oder 6-alkinyl)-estradiene und -pregnadiene und die aus der EP-A-0 321 010 bekannten 11 $\beta$ -Aryl-7-methyl (bzw. 7-ethyl)-estradiene sowie die 10 $\beta$ -H-Steroide der EP-A-0 404 283, beispielsweise (Z)-11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1-enyl)-estr-4-en-17 $\beta$ -ol.

Weiterhin seien als typische Vertreter erfindungsgemäß zu verwendender, kompetitiver Progesteronantagonisten beispielsweise genannt:

11 $\beta$ -(4-Dimethylamino)-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxy-propyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on (EP-A-0 129 499);

11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on (EP-A-0 190 759);

11 $\beta$ ,19-[4-(Cyanphenyl)-o-phenylen]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on und

11 $\beta$ ,19-[4-(3-Pyridinyl)-o-phenylen]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4-androsten-3-on (beide EP-A-0 283 428).

Die Aufzählung der PA ist nicht abschließend; auch andere in den genannten Veröffentlichungen beschriebene kompetitive Progesteronantagonisten sowie solche aus hier nicht genannten Veröffentlichungen sind geeignet.

Die kompetitiven Progesteronantagonisten können zum Beispiel lokal, topisch, enteral, transdermal oder parenteral appliziert werden.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage, die in üblicher Weise mit den in der Galenik gebräuchlichen Zusätzen und Trägersubstanzen hergestellt werden können. Für die lokale oder topische Anwendung kommen beispielsweise Vaginalzäpfchen, Vaginalgels, Implantate, Vaginalringe, intrauterine Freisetzungssysteme (IUDs) oder transdermale Systeme wie Hautpflaster in Frage.

Eine Dosierungseinheit enthält etwa 0,25 bis 50 mg 11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9(10)-gonadien-3-on oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen kompetitiven Progesteronantagonisten.

Erfolgt die Applikation des erfindungsgemäß hergestellten pharmazeutischen Mittels durch ein Implantat, einen Vaginalring, ein IUD oder ein transdermales System, so müssen diese Applikationssysteme derart ausgebildet sein, daß die durch sie täglich freigesetzte Dosis des kompetitiven Progesteronantagonisten in diesem Bereich von 0,25 bis 50 mg liegt.

Als Antiöstrogene mit partialer agonistischer (östrogener) Wirkung kommen alle gebräuchlichen derartigen Antiöstrogene in Betracht. Sie können etwa in gleichen Mengen eingesetzt werden wie die bereits im Handel befindlichen Antiöstrogene, das heißt die tägliche Dosis beträgt etwa 5-100 mg für Tamoxifen oder biologisch äquivalente Mengen eines anderen Antiöstrogens. Die tägliche Dosis ist in jedem Fall so zu wählen, daß am Endometrium ein atrophischer Zustand entsteht, die Östrogeneffekte auf die Knochen und das kardiovaskuläre System jedoch erhalten bleiben (Substitution). Aufgrund seiner hohen Östrogenrezeptor-Konzentration spricht das Endometrium sensibler auf Östrogene bzw. Antiöstrogene als andere Zielorgane an. Als Antiöstrogene seien beispielsweise genannt:

Tamoxifen	= (Z)-2-[p-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy]-N,N-dimethyl-äthylamin,
Nafoxidin	= 1-2-[4-(6-Methoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-1-naphthyl)-phenoxy]-äthylpyrrolidin, Hydrochlorid,

Mer 25 = 1-[p-(2-Diäthylaminoäthoxy)-phenyl]-2-(p-methoxyphenyl)-1-phenyläthanol

Raloxifen = 6-Hydroxy-2-(p-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl-p-(2-piperidinoethoxy)phenylketon, Hydrochlorid

Progesteronantagonistisch- und antiöstrogen wirksame Verbindungen können z. B. lokal, topisch, enteral oder parenteral appliziert werden.

Für die bevorzugte enterale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen infrage, die in üblicher Weise mit den in der Galenik üblichen Zusätzen und Trägersubstanzen hergestellt werden können. Für die lokale oder topische Anwendung kommen beispielsweise Vaginalzäpfchen oder transdermale Systeme wie Hautpflaster infrage.

Eine AÖ-Dosiseinheit enthält 1-100 mg Tamoxifen oder eine biologisch äquivalente Menge einer anderen antiöstrogen wirksamen Verbindung.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

**Beispiel 1**

10,0 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ - (3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on
140,5 mg	Laktose
69,5 mg	Maisstärke
2,5 mg	Poly-N-vinylpyrrolidon
2,0 mg	Aerosil
<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
225,0 mg	Gesamtgewicht der Tablette
=====	

**Beispiel 2**

20,0 mg	Tamoxifen (Antiestrogen mit agonistischer Partialwirkung)
50,0 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ - (3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on
105,0 mg	Laktose
40,0 mg	Maisstärke
2,5 mg	Poly-N-vinylpyrrolidon 25
2,0 mg	Aerosil
<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
220,0 mg	Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer Tablettenpresse hergestellt wird. Gegebenenfalls können auch die erfindungsgemäßen Wirk- stoffe mit jeweils der Hälfte der oben angegebenen Zusätze getrennt zu einer Zweisechichttablette gepreßt werden.
=====	

**Beispiel 3**

10,0 mg	Raloxifen
30,0 mg	11 $\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ - (3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on
125,0 mg	Laktose
50,0 mg	Maisstärke
2,5 mg	Poly-N-vinylpyrrolidon 25
2,0 mg	Aerosil
<u>0,5 mg</u>	Magnesiumstearat
220,0 mg =====	Gesamtgewicht der Tablette, die in üblicher Weise auf einer Tablettenpresse hergestellt wird. Gegebenenfalls können auch die erfindungsgemäßen Wirk- stoffe mit jeweils der Hälfte der oben angegebenen Zusätze getrennt zu einer Zweischiichtentablette gepreßt werden.

**Beispiel 4****Zusammensetzung einer öligen Lösung:**

100,0 mg	Tamoxifen
343,4 mg	Rizinusöl
<u>608,6 mg</u>	Benzylbenzoat
1052,0 mg =====	= 1 ml

Die Lösung wird in eine Ampulle gefüllt.

***Pharmakologische Beobachtungen***

Die Versuche wurden an ovariectomierten (ovx) Ratten (n = 10 Tiere/Gruppe) durchgeführt (Gr. 1 bis Gr. 6). Die ovariectomierten Tiere wurden über 3 bis 8 Tage mit Östradiol + Onapriston (0,3  $\mu$ g + 10,0 mg/Tag/Tier) bzw. mit dem Antiöstrogen Tamoxifen (0,2 mg/Tag/Tier) + Onapriston (10,0 mg/Tag/Tier) s.c. behandelt. Am Ende

des Versuches wurden die Uteri gewogen und eine routinemäßige histologische Begutachtung vorgenommen.

### Ergebnisse

Die Behandlung mit Östradiol alleine führt zu einer Stimulation des Myometriums, des stromalen und epithelialen Gewebes im Uterus (Gr. 2). Durch gleichzeitige Gabe des kompetitiven Progesteronantagonisten Onapriston werden die Effekte auf das Myometrium bzw. Stroma größtenteils, die auf das Epithel teilweise inhibiert (Gr. 4). Onapriston allein hat keinen Einfluß auf das uterine Gewebe (Gr.3). Die Behandlung von ovariectomierten Ratten mit Tamoxifen alleine (Antiöstrogen mit partialer östrogener Wirkung) führt wie die Behandlung mit Östradiol zu einer Stimulation verschiedener uteriner Gewebskomponenten und des Uterusgewichtes (Gr. 5). Durch Kombination mit einem kompetitiven Progesteronantagonisten (Onapriston) kann der stimulierende Effekt von Tamoxifen auf das Endometrium (Stroma und Epithel) aufgehoben werden (Gr. 6).

**Tabelle 1** Morphologische Veränderungen im Uterus

Gr. 1	Substanz	Myo- metrium	Endo- metrium		Uterus- gewichte
			Stroma	Epithel	
1	ovx + Vehikel	-	-	-	-
2	ovx + Östradiol	+++	+++	+++	+++
3	ovx + Onapriston	-	-	-	-
4	ovx + Östradiol + Onapriston	+	+	++	+
5	ovx + Tamoxifen	++	++	++	++
6	ovx + Tamoxifen + Onapriston	+	-	-	+

+ = Stimulation    - = Inhibition

### Patentansprüche

1. Verwendung mindestens einer Verbindung mit progesteronantagonistischer (PA) sowie mindestens einer Verbindung mit antiöstrogener (AÖ) bei gleichzeitiger partieller agonistischer Wirkung für die Herstellung von Arzneimitteln für die Hormonsubstitutions-Therapie (HRT) für peri- und postmenopausale Frauen.
2. Verwendung von  $11\beta$ -[(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]- $17\beta$ -hydroxy- $17\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on oder  $11\beta$ -(4-Dimethylamino)- $17\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -(3-hydroxy-propyl)- $13\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on als Verbindung mit progesteronantagonistischer (PA) Wirkung nach Anspruch 1.
3. Verwendung von (Z)-2-[p-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy]-N,N-dimethyl-äthylamin, 1-2-[4-(6-Methoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-1-naphthyl)-phenoxy]-äthylpyrrolidin, Hydrochlorid, 1-[p-(2-Diäthylaminoäthoxy)-phenyl]-2-(p-methoxyphenyl)-1-phenyläthanol, oder 6-Hydroxy-2-(p-hydroxyphenyl)benzo[b]thien-3-yl-p-(2-piperidinoethoxy)phenylketon, Hydrochlorid, als Verbindung mit antiöstrogener (AÖ) Wirkung nach Anspruch 1.
4. Verwendung von  $11\beta$ -(4-Dimethylamino)- $17\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -(3-hydroxy-propyl)- $13\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on (PA) und (Z)-2-[p-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)-phenoxy]-N,N-dimethyl-äthylamin (AÖ) nach Anspruch 1.

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images problems checked, please do not report the problems to the IFW Image Problem Mailbox**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**